

氏 名	濱本 晋一
学 位 の 種 類	博士 ( 医学 )
学 位 記 番 号	第 5908 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Combination Therapy of Radiofrequency Ablation with Immunostimulant OK-432 Enhances Systemic Anti-tumor Immunity for the Treatment of VX2 Lung Tumors in Rabbits (ウサギの VX2 肺腫瘍モデルの治療において、ラジオ波焼灼療法と免疫刺激物 質 OK-432 の併用は、全身的抗腫瘍免疫を活性化させる)
論文審査委員	主 査 三木 幸雄 教授      副 査 平田 一人 教授 副 査 廣橋 一裕 教授

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

肺腫瘍のラジオ波焼灼療法（以下 RFA）において、RFA と免疫刺激物質である OK-432 の局所投与の併用は、全身的抗腫瘍免疫を活性化するか検討した

### 【方法】

ウサギの左肺と左耳介に VX2 悪性腫瘍を移植した実験モデルを計 32 匹作製し、ランダムに 4 群（Control 群、RFA 群、OK-432 群、Combination Therapy 群）に振り分けた。Control 群は未治療で経過観察とした。RFA 群は腫瘍移植後 1 週間で肺腫瘍に対し RFA を施行した。OK-432 群は腫瘍移植後 1 週間で肺腫瘍に対し OK-432 の局所投与を行った。Combination Therapy 群は腫瘍移植後 1 週間で、肺腫瘍に対し RFA を行い、直後に OK-432 の局所投与を行った。RFA や OK-432 の局所投与は CT ガイド下で施行した。全群で左耳介の腫瘍は治療を行わなかった。評価項目としては、各群の生存期間を測定し、Kaplan-Meier 法で統計的検討を行った。左耳介の腫瘍は、毎週腫瘍の径を測定し体積を算出した。各モデルの体積の変化から Specific growth rate (SGR)を算出し、各群間で、SGR を Mann-Whitney 検定で統計学的に検討した。

### 【結果】

RFA 群は、Control 群より生存期間は有意に延長した。OK-432 群と Control 群では有意差は見られなかった。Combination Therapy 群は、他の 3 群のいずれよりも生存期間は有意に延長した。左耳介の腫瘍の SGR については、OK-432 群は Control 群より有意に SGR は小さかった。Control 群と RFA 群では有意差はみられなかった。Combination Therapy 群は、他の 3 群よりも有意に SGR が小さかった。

### 【結論】

肺腫瘍の治療において、RFA と免疫刺激物質 OK-432 の局所投与の併用は、全身的抗腫瘍免疫を活性化することが示された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺腫瘍に対するラジオ波凝固療法（以下 RFA）は、当院を含め多くの施設で施行されており、良好な局所制御率が報告されている。しかし、局所療法であり、基本的に多発腫瘍症例では適応がないと考えられている。近年、RFA により全身的抗腫瘍免疫が活性化するという報告が多数見られている。今回我々は、RFA と免疫刺激物質である OK-432 の局所投与の併用が、全身的抗腫瘍免疫をより活性化し、全身の腫瘍を制御し得るかどうか、動物実験にて検討した。

ウサギの左肺と左耳介に VX2 悪性腫瘍を移植した実験モデルを計 32 匹作製し、ランダムに 4 群（Control 群、RFA 群、OK-432 群、Combination therapy 群）に振り分けた。Control 群は未治療で

経過観察とした。腫瘍移植後 1 週間で、RFA 群は肺腫瘍に対し RFA を、OK-432 群は OK-432 の局所投与を施行した。Combination therapy 群は腫瘍移植後 1 週間で、RFA を行い、直後に OK-432 の局所投与を行った。RFA や OK-432 の局所投与は CT ガイド下で施行した。全群で左耳介の腫瘍は治療を行わなかった。評価項目としては、各群の生存期間を測定し、Kaplan-Meier 法で統計的検討を行った。左耳介の腫瘍は、毎週腫瘍の径を測定し体積を算出した。各モデルの体積の変化から Specific growth rate (SGR) を算出し、各群間で、SGR を Mann-Whitney 検定で統計学的に検討した。

Combination therapy 群は、Control 群、OK-432 群、RFA 群の 3 群いずれよりも生存期間は有意に延長した。また、左耳介腫瘍の SGR も、この 3 群いずれよりも有意に小さかった。肺腫瘍の治療において、RFA と免疫刺激物質 OK-432 の局所投与の併用は、全身的抗腫瘍免疫を活性化し、未治療の腫瘍に対しても抗腫瘍効果が見られることが示された。

以上の研究結果は、肺腫瘍の RFA 治療において、全身に多発転移を有する症例に対して、全身の腫瘍の制御を目的として RFA の適応を拡大出来る可能性を示した基礎研究である。よって、本研究は(医学) の学位を授与されるに値するものと判定された。